

HUBUNGAN STADIUM KLINIS DENGAN DERAJAT DIFERENSIASI SEL PADA PASIEN KARSINOMA SEL SKUAMOSA SERVIKS UTERI DI RSUD. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG

Siti Rowiyah Nur Latifah

ABSTRACT

Background: Cervical cancer still becoming the leading cause of mortality in women including Indonesia with the most common histological type is squamous cell carcinomas(SCC). The diagnosis will be influence survival rates. Diagnosis will be required to classified agresivity level, broad, and carsinoma diffusion on patient. Diagnosis based on differentiation degree determination will useful for tratment center, while diagnosis based on staging will influened number of patient recovery. **Objective :** Toevaluate relation between clinical stage with differentiation grade of squamous cell carcinoma cervix in RSUD . AbdulMoeloekBandarLampung. **Methods :** This is a cross sectional analytical study. A total of 45 cases were include in this study. The relation between clinical stage with differentiation grade of squamous cell carcinoma cervix was analyzed statiscally with Sommers'd test. **Results :** There was a significant relationship between clinical stage with differentiation grade with a moderate correlation in patient with squamous cell carcinoma cervix ($p= 0,000$, $r= 0,580$). **Conclusion :** There was a relationship between clinical stage with differentiation grade patient with squamous cell carcinoma cervix in RSUD. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

Keywords : Clinical stage, differentiation grade, squamous cell carcinoma cervix.

1. Mahasiswa Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Malahayati, Lampung

PENDAHULUAN

Karsinoma serviks uteri adalah keganasan dari leher rahim (serviks) yang disebabkan oleh virus *Human Papiloma Virus* (HPV).¹ Karsinoma serviks tersering adalah jenis karsinoma sel skuamosa (75%), diikuti oleh adenokarsinoma dan karsinoma adenoskuamosa (20%), serta karsinoma neuroendokrin sel kecil (5%).²

Seluruh dunia, penyakit ini merupakan jenis kanker kedua terbanyak yang diderita perempuan, setiap tahunnya lebih dari 270.000 wanita meninggal karena kanker serviks dan lebih dari 85 % terjadi pada negara dengan tingkat perekonomian sedang dan rendah.¹ Menurut survey Globocan 2008, insiden kanker serviks di Asia Tenggara adalah sebanyak 15,8 per 100.000 populasi.³

Di Indonesia, kanker serviks merupakan keganasan yang paling banyak ditemukan dan merupakan penyebab kematian utama pada perempuan dalam tiga dasa warsa terakhir. Diperkirakan insidens penyakit ini adalah sekitar 100 per 100.000 penduduk.⁴ Terbanyak pasien datang pada stadium lanjut, yaitu stadium IIB-IVB sebanyak 66,4 %.⁵ Di Bandar Lampung jumlah penderita baru kanker serviks juga mempunyai kecenderungan meningkat setiap tahun, pada tahun 2010 jumlah keseluruhan penderita kanker serviks mencapai 687 orang.⁶

Karsinoma serviks masih menjadi masalah kesehatan di Indonesia karena angka kejadian dan kematian yang tinggi, pemeriksaan dini berguna untuk penegakan diagnosis untuk karsinoma serviks yang akan mempengaruhi angka kelangsungan hidup pasien, sehingga diperlukan diagnosis yang dapat mengklasifikasikan tingkat agresivitas, luas dan penyebaran tumor pada tiap-tiap pasien.⁷ Tingkat agresivitas atau tingkat keganasan ditentukan berdasarkan derajat diferensiasi sitologik sel tumor dan jumlah mitosis di dalam tumor. Laju pertumbuhan tumor ganas secara umum berkaitan dengan tingkatdiferensiasinya, dimana semakin banyak sel abnormal yang tampak di bawah mikroskop maka sel kanker akan cenderung tumbuh dan menyebar lebih cepat.⁷

Sedangkan penilaian luas dan penyebaran tumor ditentukan oleh stadium kanker yang didasarkan pada ukuran lesi primer, luas penyebaran ke kelenjar getah bening regional dan ada tidaknya metastasis, penilaian ini biasanya didasarkan pada pemeriksaan klinis dan radiografik.⁷ Penentuan stadium klinis kanker serviks, merujuk pada klasifikasi oleh *International Federation Of Gynecology And Obstetrics* (FIGO 2008).⁵

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode penelitian survei analitik dengan rancangan penelitian yang digunakan adalah *cross sectional*. Penelitian ini

akan dilaksanakan di Ruang Delima dan Laboratorium Patologi Anatomi RSUD. Abdoel Moeloek Bandar Lampung. Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan Maret - April 2015. Dalam penelitian ini sampel adalah pasien yang dirawat inap di Ruang Delima yang didiagnosa karsinoma sel skuamosa serviks uteri secara histopatologis pada tahun 2014 di RSUD. Abdoel Moeloek Bandar Lampung. Sebanyak 45 sampel diambil dalam penelitian ini. Hubungan antara stadium klinis dengan derajat diferensiasi pada karsinoma sel skuamosa serviks uteri selanjutnya dianalisis menggunakan Uji *Somers'd*.

HASIL PENELITIAN

Sampel dalam penelitian ini adalah penderita yang didiagnosis karsinoma sel skuamosa serviks uteri berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anomi yang memenuhi kriteria penelitian.

Sampel penelitian berjumlah 45 orang dengan rentang usia antara 37-68 tahun, dengan usia rata-rata sampel penelitian ini adalah 52 tahun, dimana usia termuda penderita karsinoma sel skuamosa serviks ialah 37 tahun dan usia tertua adalah 68 tahun.

Tabel 1 Sebaran Stadium Klinis Pasien Karsinoma Sel Skuamosa Serviks Uteri di RSUD. Dr. H. Abdoel Moeloek tahun 2014

Stadium	Frekuensi	Presentase (%)
	i	
I	10	22,2
II	11	24,4
III	22	48,9
IV	2	4,4
Total	45	100

Tabel 2 Sebaran Derajat Diferensiasi Pasien Karsinoma Sel Skuamosa Serviks Uteri di RSUD. Dr. H. Abdoel Moeloek tahun 2014

Derajat	Frekuensi	Presentase (%)
Diferensiasi		
Diferensiasi baik	12	26,7
Diferensiasi sedang	11	24,4
Diferensiasi buruk	22	48,9
Total	45	100

Tabel 3 Korelasi Stadium Klinis Dengan Derajat Diferensiasi Karsinoma Sel Skuamosa Serviks Uteri Di RSUD. Dr. H. Abdoel Moeloek Pada Tahun 2014

		Derajat Diferensiasi			Total	r	p
		Baik	Sedang	Buruk			
Stadium Klinis	Stadium I	6	2	2	10	0,580	0,000
	Stadium II	6	3	2	11		
	Stadium III	0	6	16	22		
	Stadium IV	0	0	2	2		
Total		12	11	22	45		

Pada tabel 1 di atas didapatkan penderita karsinoma sel skuamosa serviks uteri paling banyak mengalami stadium klinis III sebanyak 22 orang (48,9%). Untuk sebaran derajat diferensiasi pada pasien karsinoma sel skuamosa serviks uteri di RSUD. Dr. H. Abdoel Moeloek pada tahun 2014 berdasarkan tabel 2 diatas didapatkan bahwa kebanyakan pasien dengan derajat diferensiasi buruk yaitu 22 orang (47,8%).

Hasil uji statistik dengan uji korelasi *Sommers'd* berdasarkan tabel 3 didapatkan $p\text{-value} = 0,000$ ($p\text{-value} < \alpha = 0,05$) yang berarti terdapat korelasi yang bermakna antar variabel yang diuji yaitu stadium klinis dengan derajat diferensiasi karsinoma sel skuamosa serviks uteri. Juga didapatkan nilai kekuatan korelasi (r) 0,580 yang menunjukkan bahwa korelasi antar variabel sedang.

PEMBAHASAN

Stadium kanker serviks digolongkan menjadi stadium I dimana karsinoma terbatas pada serviks, Stadium II dimana kanker sudah meluas keluar uterus, Stadium III dimana kanker sudah mencapai dinding panggul dan sudah mengganggu fungsi ginjal dan terakhir stadium IV dimana kanker sudah menyebar ke organ lain.⁵

Dalam penelitian ini 48,9% penderita terdiagnosis pada stadium III, 24,4% terdiagnosis pada stadium II, 22,2% terdiagnosis pada stadium I, sementara sekitar 4,4% terdiagnosis pada stadium IV. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di RSUP dr. Kariadi Semarang oleh Rose Kusuma pada tahun 2009 dimana pasien karsinoma sel skuamosa serviks uteri terbanyak ditemukan pada stadium IIIB (62%).⁸

Hal ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Pakistan pada tahun 2013 yang menunjukkan bahwa mayoritas sebanyak 39,28% penderita terdiagnosis pada stadium III,

sekitar 35,71% terdiagnosis pada stadium II, sekitar 14,28 % terdiagnosis pada stadium I dan sisanya sebanyak 10,71 % terdiagnosis pada stadium IV.⁹Hasil ini Menunjukkan bahwa kepedulian terhadap kanker serviks pada wanita di Pakistan kurang, sama seperti di Indonesia meskipun program skrining sudah berjalan.

Tanda dini kanker serviks tidak spesifik seperti adanya sekret per vaginam dan kadang dengan bercak perdarahan, sehingga umumnya tanda yang sangat minimal ini sering diabaikan. Sehingga hal inilah yang seringkali membuat penderita datang saat kanker sudah mencapai stadium lanjut.¹⁰Selain itu rendahnya pemahaman masyarakat tentang kanker serviks dan kurangnya pemanfaatan program skrining untuk deteksi dini kanker serviks menyebabkan pasien datang dengan tingkat keparahan yang lebih tinggi.

Pada penelitian yang dilakukan oleh *American Cancer Society* menyatakan bahwa kesempatan hidup 5 tahun setelah didiagnosis kanker serviks adalah 91% pada penderita kanker serviks stadium awal, 57% pada penderita dengan kanker serviks stadium regional dan 16 % pada penderita kanker serviks stadium lanjut.¹¹Sehingga sangat baik untuk melakukan skrining rutin agar dapat ditemukan penderita kanker serviks pada stadium awal dan segera dapat diobati sedini mungkin sehingga tingkat

kesembuhan meningkat dan kesempatan hidup 5 tahun pada penderita kanker serviks juga meningkat.

Derajat diferensiasi karsinoma sel skuamosa serviks uteri dalam penelitian ini digolongkan menjadi:

- a. Derajat diferensiasi baik, dimana sel masih menyerupai sel asal dengan terdapat banyak granul keratin yang tampak jelas, jembatan antar sel yang tampak jelas dan mitosis yang relatif sedikit.^{12,13}
- b. Derajat diferensiasi sedang yang ditandai dengan keratinisasi yang sedang, terdapat jembatan antar sel yang tidak menonjol dan mitosis yang relatif banyak.^{12,13}
- c. Derajat diferensiasi buruk yang ditandai dengan tidak adanya granul keratin, tidak ada jembatan antar sel dan ditemukan mitosis yang banyak serta bentuk sel yang abnormal.^{12,13}

Dalam penelitian ini berdasarkan tabel 3 didapatkan bahwa 26,7% dari sampel memiliki derajat diferensiasi baik, 24,4% memiliki derajat diferensiasi sedang dan yang terbanyak dengan derajat diferensiasi buruk yaitu 48,9%. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Anis et al pada di RSUD Abdul Wahab Sjahranie dimana dari 55 sampel 35 sampel diantaranya memiliki derajat diferensiasi buruk.¹⁴

Penelitian yang dilakukan di Amerika juga menunjukkan bahwa 59% pasien karsinoma sel skuamosa yang tidak berkeratin memiliki diferensiasi

buruk, sedangkan 66,7% pasien karsinoma sel skuamosa serviks yang berkeratin memiliki diferensiasi yang baik.¹⁵

Infeksi HPV dapat ditemukan pada 85-90% lesi prakanker dan neoplasma invasif, pada lesi ini HPV tipe 16 dan 18 memiliki gen yang setelah terintegrasi ke genom sel penjamu, mengkode protein yang menghambat atau menginaktivkan gen penekan tumor TP53 dan RB1 di sel epitel sasaran serta mengaktifkan gen terkait siklus sel, seperti siklin E sehingga terjadi proliferasi sel yang tidak terkendali hal inilah yang menyebabkan progresivitas dari sel kanker yang cepat.¹⁰

Hubungan Stadium Klinis Dengan Derajat Diferensiasi Pada Pasien Karsinoma Sel Skuamosa Serviks

Dalam penelitian ini didapatkan adanya korelasi positif yang sedang antara variabel stadium klinis dengan derajat diferensiasi sel dengan nilai $p\text{ value} = 0,000$ dan koefisien korelasi (r) = 0,580 (tabel 4.4), yang berarti semakin tinggi stadium klinis, semakin buruk derajat diferensiasi sel yang ditemukan pada pasien karsinoma sel skuamosa serviks.

Penelitian yang dilakukan di Amerika pada tahun 2009 juga menunjukkan hasil yang serupa dimana 76,9% pasien dengan karsinoma sel skuamosa serviks yang berdiferensiasi baik berada pada stadium awal, sedangkan 19,2% pasien dengan

karsinoma sel skuamosa berdiferensiasi buruk berada pada stadium lanjut.¹⁵

Hal ini sesuai dengan teori yang mengatakan bahwa laju pertumbuhan tumor ganas secara umum berkaitan dengan tingkat diferensiasinya.¹ Dimana laju pertumbuhan tumor ganas serviks merujuk pada sistem klasifikasi stadium klinis menurut FIGO yang masih berdasarkan pada pemeriksaan klinis ditambah dengan pemeriksaan penunjang seperti foto thoraks, sistoskopi dan rektoskopi.¹⁰

Hubungan antara stadium klinis dan derajat diferensiasi ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, yang utama adalah perjalanan penyakit dari lesi prakanker menjadi kanker stadium lanjut, hal ini dapat terjadi dalam waktu yang tidak dapat ditentukan, tergantung dari berbagai faktor salah satunya adalah tipe virus HPV yang menyerang. Virus HPV tipe onkogenik yaitu tipe 16 dan 18 merupakan etiologi primer dari kanker serviks yang sangat berperan dalam memicu berkembangnya lesi prakanker menjadi kanker stadium lanjut, dimana gen E6 pada virus dapat menghambat gen P53 yang berfungsi untuk apoptosis sehingga terjadi mitosis yang berlebihan dan sel-sel yang mengalami kerusakan DNA jumlahnya semakin banyak dan dapat menginvasi jaringan lain. Tipe virus yang onkogenik itu akan mempercepat progresi penyakit dari lesi insitu menjadi kanker.^{10,16}

Selain itu kecepatan progresi tumor juga tergantung pada sifat

biologis dari tumor itu sendiri, dimana kanker yang berada pada stadium lanjut mempunyai tingkat proliferasi yang lebih cepat, waktu pembelahan yang lebih singkat sehingga berkembang lebih cepat.¹⁷

Dalam penelitian ini didapatkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi sedang, hal ini menunjukkan bahwa derajat diferensiasi sel dapat mempengaruhi stadium klinis kanker serviks, yang kemudian akan dapat dipertimbangkan sebagai salah satu faktor yang dapat menentukan metode terapi dan juga menunjang prognosis pasien disamping faktor prognosis lainnya seperti usia, ukuran tumor dan invasi limfovaskuler serta kelenjar getah bening.⁵

KESIMPULAN

1. Sebagian besar pasien karsinoma sel skuamosa serviks sudah mencapai stadium klinis III yaitu sebanyak 22 dari 45 sampel (48,9%).
2. Berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi mayoritas pasien karsinoma sel skuamosa serviks mengalami derajat diferensiasi buruk yaitu 22 dari 45 sampel (48,9%).
3. Ada hubungan antara stadium klinis dengan derajat diferensiasi sel pada pasien karsinoma sel skuamosa serviks uteri ($p = 0,000$ dan $(r) = 0,580$).

DAFTAR PUSTAKA

1. *World Health Organization. Comprehensive Cervical Cancer Prevention And Control: A Healthier Future For Girls And Women. Switzerland: 2013. p:2-3*
2. Crum C.P, Lester S. Sistem Genitalia Perempuan dan Payudara. Dalam: Kumar V, Robbins S, editor. Buku Ajar Patologi. Ed 7. Jakarta: EGC. 2012; h: 767-70
3. Nuranna L, Julianti R. Keganasan Pada Kehamilan. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo A.W, Setiyohadi B, Simadibrata M, Syam A, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Ed 4. Jakarta: Interna Publishing. 2014; h: 4039-41
4. Nuranna L, Purwoto G, Madjid O.A, Indarti J, Putra A.D, Hartono P, et al. Skrining Kanker Leher Rahim Dengan Metode Inspeksi Visual Dengan Asam Asetat (IVA). Jakarta: DEPKES RI. 2008. h:3-9
5. Rasjidi I. Epidemiologi Kanker Serviks. Indonesian Journal of Cancer. 2009 Juli-Sep; 3(3): 103-8
6. Dinas Kesehatan Provinsi Lampung. Profil Kesehatan Provinsi Lampung. 2013
7. Kumar V, Robbins S. Neoplasma dalam Buku Ajar Patologi. Ed 7. Kumar V, Robbins S, editor. Jakarta: EGC. 2012; h:186-91
8. Kusuma R. Derajat Diferensiasi Histopatologik Pada Kejadian Rekurensi Kanker Serviks. [skripsi]. Semarang: FK UNDIP. 2009.
9. Aziz N, Yousfani S. *Pattern of presentation of cervical carcinoma*

- at Nuclear Institute of Medicine and Radiotherapy, Pakistan. Pak J Med Sci* 2013;29(3):814-817.
10. Edianto D. Kanker Serviks. Dalam: Aziz M.F, Andrijono, Saiffudin, editor. *Onkologi Ginekologi: Buku Acuan Nasional*. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. 2006; hal: 443-45
 11. *American Cancer Society. Cancer Fact & Figures 2014. Atlanta: American Cancer Society; 2014; p: 23*
 12. Desen, Wan. *Tumor Ginekologi dalam Buku Ajar Onkologi Klinis*. Ed 2. Jakarta: Badan Penerbit FKUI. 2013; h: 492-7
 13. Benson R.C, Pernoll M.L. Serviks dalam *Buku Saku Obstetri & Ginekologi*. Ed 9. Jakarta: EGC. 2009; h: 533-45
 14. Purwanti A, Irawiraman H, Hasanah N. Hubungan Usia dan Jumlah Paritas Terhadap Derajat Diferensiasi dan Stadium pada *Squamous Cell Carcinoma* Serviks di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Periode 2011-2013. [skripsi]. Samarinda: FK UNMUL. 2014; hal: 5-8
 15. Kumar S, Shah J, Bryant C, Imudia A, Fehmi R, Malone J, et al. *Prognostic significance of keratinization in squamous cell cancer of uterine cervix: a population based study. Arch Gynecol Obstet* (2009) 280;p:25
 16. Schellekens M, Dijkman A, Aziz MA, Siregar B, Cornain S, Uljee S, et al. *Prevalence of single and multiple HPV types in cervical carcinomas in Jakarta, Indonesia. Gynecologic Oncology* 93(2004) p:49-53.
 17. Symond P, Bolger B, Hole D, Mao JH, Cooke T. *Advance-stage cervix cancer: rapid tumor growth rather than late diagnosis. Br J Cancer* (2000) 83(5);p:566